

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Raymond HUILLET

Né le 1^{er} avril 1908 à Paris

N^o
554

Perturbations
du
Métabolisme des Corps Créatiniques
dans les Myopathies

Essais de traitement par le Glycocolle

Président : M. LÉPER, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1934

ERRATA

Page 10 : Ligne 4 : au lieu de *Monsieur le Professeur CLÈRE*
lisez *Monsieur le Professeur CLERC*.

Page 12 : Ligne 1 : au lieu de *Tachner* lisez *Techner*.

Page 15 : Ligne 5 : au lieu de *Créatine* lisez *Créatinine*.

Page 26 : Ligne 24 : au lieu de *Glanck* lisez *Slanck*.

Page 42 : Ligne 11 : au lieu de *chronaxiers* lisez *chronaxies*.

Page 52 : Ligne 16 : au lieu de *achiliens* lisez *achiléens*.

Page 52 : Ligne 20 : au lieu de *extension* lisez *flexion*.

Page 62 : Ligne 13 : au lieu de *Glanck* lisez *Slanck*.

Page 63 : Ligne 18 : au lieu de *Slauck* lisez *Slanck*.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Raymond HUILLET

Né le 1^{er} avril 1908 à Paris

Perturbations

du

**Métabolisme des Corps Créatiniques
dans les Myopathies**

Essais de traitement par le Glycocolle

Président : M. Lœper, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1934

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants	LEREBoullet.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Leon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E) . Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT . . . Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER . . Pathologie chirurgicale
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENEAU . Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino Laryng.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN . . . Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL . . Obstétrique.

MM-

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY . . Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS . Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUENU Pathologie chirurgicale
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 SEZARY Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . . Pathologie médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI..... Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE..... Clinique médicale.
 CHIRAY..... Clinique médicale.
 DUVOIR..... Clinique médicale.
 HARVIER..... Clinique médicale.
 LIAN..... Clinique médicale.

MM.
 GUENIOT..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER..... Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale.

MM.
 BASSET..... Clinique chirurgicale.
 CADENAT..... Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT..... Clinique chirurgicale.
 MOURE..... Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ.... Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 FREY..... Stomatologie.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 WEILL-HALLE..... Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que es opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de ma pro-
fonde affection.

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Qui m'a fait le grand
honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.

Respectueux hommage.

**A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR FAURE BEAULIEU**

**Qui m'a inspiré ce travail.
En témoignage de ma reconnaissance.**

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le PROFESSEUR GOSSET.

Monsieur le PROFESSEUR CARNOT.

Monsieur le PROFESSEUR CLÈRE.

Monsieur le DOCTEUR GRENET.

Monsieur le DOCTEUR DEVRAIGNE.

Monsieur le PROFESSEUR GOUGEROT.

Monsieur le PROFESSEUR GUILLAIN

Monsieur le PROFESSEUR CLAUDE.

A MES MAITRES DE CONFERENCES

Monsieur le DOCTEUR LÉON MICHAUD.

Monsieur le DOCTEUR GOLDBERG.

INTRODUCTION

Aux yeux des praticiens, jusqu'à ces dernières années, les myopathies étaient, dans la neurologie, le chapitre qui jouissait de la plus grande défaveur car, en effet, il était le seul à avoir de magnifiques descriptions cliniques et sémiologiques et une thérapeutique presque totalement inexistante.

En effet, prenons n'importe quel grand traité de neurologie, le contraste est frappant entre les tableaux cliniques et la brièveté des données thérapeutiques. On ne peut dire que le traitement fut totalement absent, mais tout ce que l'on a essayé jusqu'à maintenant (gymnastique, électricité) n'a jamais donné d'effets bien probants.

Tout récemment en Allemagne des essais ont été entrepris par Thomas et ses collaborateurs. Ces auteurs en étudiant de bien près le comportement normal et pathologique du muscle, ont observé certains faits qui les auraient menés à une thérapeutique qui serait peut être celle qui pour le moment est la plus proche du bon chemin.

Thomas, Milhorat et Tachner ont suivi en effet les travaux de savants américains, et sont arrivés à démontrer le trouble du métabolisme des corps créatiniques dans les myopathies et l'intérêt du rôle joué par le glycocolle dans la physiologie musculaire, et plus spécialement dans le métabolisme de la créatine.

Ce sont ces travaux qui nous ont donné l'idée de notre thèse et nous allons, dans cet ouvrage, analyser successivement :

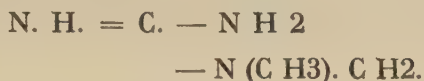
1°. les corps créatiniques au point de vue chimique ; le cycle de la créatine dans l'économie.

2°. les perturbations du métabolisme de la créatine chez les myopathiques.

3°. le glycocolle au point de vue chimique ; le traitement des myopathies par le glycocolle et les différents résultats obtenus jusqu'alors.

QUELQUES NOTIONS CHIMIQUES SUR LA CREATINE

C'est une substance azotée de formule :



qui fut découverte par Cheveul en 1835 dans le bouillon de viande dont il la précipitait en additionnant d'alcool le résidu de l'évaporation dans le vide.

Elle se trouve dans le tissu musculaire des espèces les plus diverses : mammifères, oiseaux, poissons, crustacés, reptiles, etc... ainsi que dans le sang, dans le cerveau, dans le liquide amniotique et dans certaines transsudations.

Plusieurs chimistes s'essayèrent à l'obtenir de nouveau ; mais en vain. Ce fut Liebig qui donna le moyen d'extraire la créatine et fixa les points principaux de son histoire en 1847 ; nous décrirons le procédé d'extraction de Liebig en partant de l'extrait aqueux de la viande fraîche. :

Il consiste à traiter la viande hachée par son volume d'eau froide. Au bout de vingt-quatre heures, on exprime et reprend la viande par l'eau à 55°.

Les liquides réunis sont portés à ébullition pour coaguler les albumines. Après filtration, on ajoute de l'eau de baryte tant qu'il se fait un précipité, les phosphates se séparent ainsi à l'état de phosphates de baryte. On filtre à nouveau ; on précipite à chaud l'excès de baryte par un courant d'acide carbonique ; on filtre une dernière fois et on concentre au bain-marie à cinquante centimètres cubes. La majeure partie de la créatine se dépose au bout de quelques jours. Les cristaux sont recueillis sur un filtre.

Ce procédé fut, depuis, revu et amélioré par différents auteurs ;

Citons : Staedeler et Neubauer.

Propriétés de la créatine

C'est un corps solide, blanc, cristallisé avec une molécule d'eau en prismes monocliniques brillants ; portée à 100° elle perd son eau de cristallisation. Elle est neutre au tournesol et possède une saveur faiblement amère.

Elle se dissout dans 74, 4 parties d'eau à 18° et très facilement dans l'eau bouillante ; insoluble dans l'éther elle exige 94,10 parties d'alcool absolu froid. Chauffée au dessus du point où elle perd son eau de cristallisation, la créatine fond et se décompose en donnant des produits ammoniacaux. Elle présente une double fonction : acide, CO_2H et basique, NH_2 ;

elle donnera des sels aussi bien avec les acides qu'avec les oxydes métalliques (Engel).

Dosage de la créatine (Achard) :

On la transforme par hydrolyse en créatinine dans un premier échantillon d'urine et l'on dose la créatine totale, c'est-à-dire celle qui préexistait dans l'urine et celle qu'on a formée avec la créatine.

Dans un deuxième échantillon, dosage de la créatinine préexistante. Par différence on obtient le taux de la créatine.

L'hydrolyse se fait en portant au bain-marie à ébullition pendant 3 heures, 10 cm³ d'urine avec 5cm³ d'acide chlorhydrique normal. On doit neutraliser à la soude avant de procéder au dosage.

Bénédict et Myers réalisent l'hydrolyse en portant l'urine à la température de 117 degrés dans l'autoclave pendant un quart d'heure.

NOTIONS DE PHYSIOLOGIE SUR LE MÉTABOLISME
DE LA CRÉATINE

La musculature contient presque toute la créatine de l'organisme. De nombreux dosages de ce corps, dans la chair musculaire, ont été faits par différents auteurs ; mais les résultats jusqu'à Neubauer et Perls ont été bien contradictoires. Perls fut

le premier qui fit une série de dosages de créatine dans les muscles de l'homme ; en opérant sur les muscles supérieurs de la cuisse, chez cinquante six individus qui avaient succombé à des maladies très diverses, il a obtenu des quantités de créatine très différentes les unes des autres et comprises entre 0,135 et 0,489 pour cent de matière ; la moyenne, 0,256 s'écarte peu de celle des résultats de Neubauer : 0,226.

L'auteur a observé, au contraire, de notables différences pour les quantités de créatine extraite des muscles d'individus morts à la suite du {mal de Bright. Bunge estime la proportion totale de créatine contenue {dans le tissu musculaire de l'homme à 90 grammes (en réalité, elle varie avec la masse musculaire du corps ; 90 à 140 grammes chez un homme adulte).

Auparavant certains auteurs et en particulier Liebig en 1847 croyaient que le travail musculaire augmentait la teneur en créatine du muscle ; on connaît l'observation célèbre de Liebig : le muscle d'un renard tué à la chasse contiendrait 10 fois plus de créatine que le muscle d'un animal de même poids au repos.

Mais ces constatations ont été faites {avant l'usage de la méthode de Folin (que nous verrons plus loin).

Il y a quelques années Folin et Denis ont avancé

qu'il n'y aurait pas de créatine (sous forme de créatine) dans le tissu musculaire vivant. La créatine serait un produit post mortem et elle constituerait dans le tissu en activité une partie non isolable du protoplasma vivant. Quand les cellules meurent, de la créatine est mise en liberté sous forme de créatinine chez les sujets normaux, partiellement sous forme de créatine dans certains cas pathologiques.

Actuellement : On pense que le travail musculaire n'aurait aucune influence sur le métabolisme de la créatine. Par contre, il est modifié :

1°. Par tout ce qui accroît le tonus, comme dans les contractures (Van Hoogenhuyze et Ten Doeschete). Pendant le tonus les protéines se décomposeraient pour fournir de l'énergie et le produit de ce métabolisme serait la créatine (Van Hoogenhuyze et Pekelharing) où :

2°. Par tout ce qui le diminue, comme : dans la maladie de Basedow (Sheffer, Skutetzki, Forschbach) ou dans le diabète consomptif (Myers, Krause et Cramer, Taylor, Scheffer, Max Burger et Machwitz).

ORIGINE DE LA CRÉATINE

La créatine, d'après Folin aurait à la fois une origine exogène et une origine endogène.

1°. Une origine exogène : qui serait sous l'action

du régime alimentaire et particulièrement de l'alimentation animale (viande, poisson, lait, œufs). C'est de tous les régimes, le régime carné qui fournit la plus forte proportion de créatine.

2°. Une origine endogène : la créatine est en quantité constante. Pour Folin, un régime sans créatine ne modifie ni le taux de la créatine musculaire, ni celui de la créatinine et cela que le régime comporte ou non des protéides. Le muscle produit donc sa créatine lui-même et de plus utilise la créatine alimentaire puisque avec une alimentation normale, elle ne paraît pas dans les urines.

Cependant on remarque que cette utilisation est restreinte. Au dessus d'une certaine quantité, l'individu élimine une partie de la créatine exogène dans l'urine. Cette constatation a permis aux auteurs dont Milhorat, de parler d'une certaine « tolérance à la créatine ». Cette tolérance est limitée ; elle est d'environ 1 à 2 grammes. Absorbée en plus grandes quantités la créatine s'élimine en nature mais on remarque que pour des quantités assez élevées de créatine absorbée l'élimination est relativement faible.

ELIMINATION DE LA CRÉATINE

Habituellement, la créatine s'élimine dans les urines sous forme de créatinine. Malgré la quantité

assez importante de créatine contenue dans les aliments et la réserve de créatine musculaire, les urines de l'adulte normal ne contiennent que de la créatinine. Cependant il existe une créatinurie physiologique qu'il ne faut pas méconnaître ; nulle chez les nourrissons, continue chez l'enfant, passagère chez la femme chez qui elle se rencontre après la menstruation, pendant la grossesse, après l'accouchement (Schaffer en a observé 1 gr. 50 en 24 heures, correspondant à la période d'involution utérine).

La créatinine injectée sous la peau se retrouve presque intégralement dans les urines (Folin).

Le taux de la créatinine éliminée en 24 heures varie suivant les sujets (1 à 2 grammes en moyenne) et dépend de l'importance de la masse musculaire. Chez un sujet donné les variations journalières sont très minimes.

Hofmann a trouvé comme moyenne de 27 observations prises sur lui même, 0 gr. 681 (minimum 0 gr. 519 et maximum 0 gr. 810) et 0,96 chez d'autres personnes.

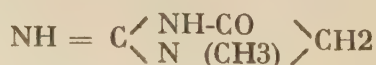
Johnson a obtenu des chiffres plus élevés de 1 gr.7 à 2 gr. 1. Dans l'urine, la proportion de créatine dépend principalement de la désassimilation de la substance musculaire et augmente dans l'alimentation carnée (bouillon de viande) en suite de laquelle Hirtz a pu évaluer à 39 grammes la somme des matières extrac-

tives éliminées dans les vingt-quatre heures, dans les maladies aiguës. Les périodes d'excitation des maladies mentales, dans le diabète surtout à forme azoturique où les matières extractives atteignent 74 gr. (Bouchard); elle diminue au contraire par l'insuffisance de l'alimentation (0 gr. 14 dans la diète), dans le repos, la néphrite, dans la convalescence des maladies aiguës (Grocco).

Münk a constaté une augmentation de la créatinine dans l'urine des maladies aiguës, comme la pneumonie, la fièvre typhoïde, et une diminution dans la convalescence; elle diminue aussi dans l'urémie (Reuling et Schottin) dans les maladies accompagnées d'une nutrition incomplète et dans la dégénérescence avancée des reins (Hoffmann). Senator a trouvé la créatinine considérablement augmentée dans le tétanos.

LA CRÉATININE AU POINT DE VUE CHIMIQUE

La créatinine au point de vue chimique dérive de la créatine par départ d'une molécule d'eau; elle est donc l'anhydride de la créatine et a pour formule :



Elle représente 2 à 5 pour cent de l'azote urinaire.

Elle peut se préparer en faisant bouillir une solution de créatine avec de l'acide sulfurique au $1/5^e$, puis en saturant l'acide à chaud, par du carbonate de baryte. On filtre ensuite et on évapore jusqu'à cristallisation (Desgrès).

Propriétés de la créatinine :

Elle se dépose sous forme de prismes brillants, incolores et anhydres, et quelquefois en forme de pierre à aiguiser, à saveur amère. Elle se dissout dans 11,5 parties d'eau froide, dans 100 parties d'alcool absolu froid, est beaucoup plus soluble dans ces dissolvants à chaud et presque insoluble dans l'éther.

Pure, elle donne des réactions neutres ou très faiblement alcalines (Salkowski); quand elle bleuit fortement le tournesol elle laisse des cendres fortement alcalines. Elle déplace cependant l'ammoniaque de ses sels, mais n'exige pour être saturée, qu'une quantité insignifiante d'acide sulfurique.

Au contact des alcalis, la créatinine fixe de l'eau en donnant de la créatine. Elle perd son azote à froid par action de l'hypobromite de soude et réduit à chaud assez rapidement la liqueur de Fehling. Pour caractériser la créatinine on emploie la réaction de Weyl qui consiste à verser dans l'urine 5 gouttes d'une solution récente de nitro-prussiate de soude au

1/10^e, puis goutte à goutte une solution de soude au 1/5^e. Le liquide se colore en rouge rubis qui passe au jaune après quelques minutes. La réaction de Jaffé consiste à ajouter à l'urine 5 gouttes d'une solution d'acide picrique au 1/10^e, puis goutte à goutte une solution de potasse au même titre. La coloration varie du rouge orangé au rouge vif, suivant la proportion de créatinine.

Dosage de la créatinine.

La réaction de Jaffé a été utilisée par Folin pour le dosage de la créatinine :

On mélange 10 cm³ d'urine, 15 cm³ d'une solution d'acide picrique à 1 ou 2 pour cent et 3 cm³ de soude caustique au 1/10^e. Après agitation, on complète le volume à 500 cm³ avec de l'eau. L'une des cuves du colorimètre de Duboscq, est remplie avec ce liquide, l'autre est remplie d'une solution de bichromate de potasse à 24 gr. 54 pour 1.000, dont l'épaisseur est réglée à 8 mm. 1. On détermine alors l'épaisseur de la dilution urinaire, qui donne exactement la teinte de la solution précédente. Supposons que cette épaisseur correspond à 6 mm. 5. Comme les épaisseurs considérées sont inversement proportionnelles aux poids des substances colorantes

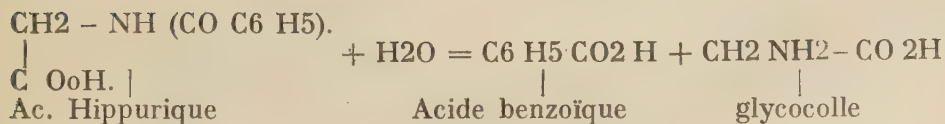
et qu'une épaisseur de 8 mm. 1 correspond à 10 milligrammes de créatinine, pour 10 cm³ on aura :

$$\frac{x}{8,1} = \frac{10}{6,5} \text{ d'où } x = 12 \text{ mgr. 5 de créatinine pour } 10 \text{ cm } 3 \text{ d'urine.}$$

NOTIONS DE CHIMIE SUR LE GLYCOCOLLE

Le glyocolle ou sucre de gélatine est l'acide amino acétique ; il a été découvert par Braconnot dans l'action de l'acide sulfurique sur la gélatine animale. Il le nomma sucre de gélatine à cause de cette origine et de sa saveur sucrée. On l'a retiré aussi de beaucoup de matières animales ; enfin, on l'a préparé directement par synthèse. On n'a jamais trouvé ce corps dans l'écononine qu'à des proportions infimes. car il se combine facilement à nombre d'autres substances, ou se transforme rapidement en urée.

On peut l'obtenir en décomposant par l'acide chlorhydrique étendu et bouillant, soit l'acide glycolique de la bile, soit l'acide hippurique des urines (Desgrès).



Le glycocolle se prépare par l'action de l'acide sulfurique sur la colle forte ; mais le sirop épais que l'on obtient quand on sature l'acide en excès par la craie et que l'on filtre laisse déposer à la fois, au bout d'un certain temps, des cristaux de glycocolle et de leucine ; il vaut mieux, pour empêcher en grande partie la formation de cette dernière, traiter, comme fait Mulder, la colle par la lessive de potasse, il se dégage de l'ammoniaque ; on ajoute alors de l'acide sulfurique, on sépare le sulfate de potasse qui cristallise, on concentre et l'on reprend par l'alcool d'où cristallise le glycocolle ; les dernières eaux mères contiennent un peu de leucine (Mulder). La chaux agit dans le même sens (Boussingault).

PROPRIÉTÉS DU GLYCOCOLLE

Il cristallise plus aisément que le sucre de canne, ses solutions un peu concentrées donnant déjà à leur surface des croûtes cristallisées. Il forme des cristaux grenus, des prismes aplatis, ou des tables appartenant au système clinorhombique. Ces cristaux se dissolvent dans 414 parties d'eau froide, ils sont modérément solubles dans l'alcool étendu, insolubles dans l'alcool absolu et dans l'éther ; leur goût est aussi sucré que celui du glucose. La levure de bière

n'a aucune action sur le sucre de gélatine d'après Braconnot, mais, d'après Büchner ce dernier est décomposé en présence de ce ferment et d'un alcali en donnant du carbonate d'ammoniaque et un grand nombre d'autres produits.

Les cristaux de glycolle commencent à brunir à 170° tandis que la partie de ces cristaux qui n'est pas en contact direct avec le corps chaud fond et recristallise en refroidissant. A 190° la matière se charbonne partiellement et donne des vapeurs ammoniacales.

Le glycolle est sensiblement acide aux réactifs colorés, il chasse partiellement l'acide carbonique du carbonate de chaux, et complètement l'acide acétique de l'acétate de plomb. Par sa fonction amine, c'est-à-dire basique, il se combine avec les acides, de même que par sa fonction acide, il se combine avec les bases.



Le glycolle donne avec le perchlorure de fer neutre, une coloration rouge stable à l'ébullition. Avec les acétates, on obtiendrait la même coloration mais, à l'ébullition, il se ferait un précipité d'hydrate ferrique et le liquide surnageant serait décoloré.

ROLE DU GLYCOCOLLE DANS LE MÉTABOLISME DE LA CRÉATINE

Le mode de formation de ce corps est encore mal connu. Son origine serait compliquée, les auteurs ne sont pas d'accord à son sujet mais ces dernières années deux hypothèses étaient en valeur.

La première était basée sur ce que le glycolle était une substance de déchet due à la désintégration de l'arginine. Elle n'était basée que sur des analogies de formule (l'arginine et la créatine contiennent toutes deux un groupe purique). Elle ne cadre pas avec l'importance du rôle métabolique de la créatine.

La seconde théorie soutenue par les auteurs américains Denis et Kramer tend à considérer la créatine comme le résultat d'une synthèse à partir du glycolle, le plus simple des acides animés. Ces auteurs montrent en effet que seules les albumines riches en glycolle ont une action sur le métabolisme de la créatine. C'est cette dernière hypothèse qui semble prévaloir actuellement et c'est sur elle que se basent Thomas et ses collaborateurs dans leurs travaux.

PERTURBATIONS DU MÉTABOLISME DE LA CRÉATINE CHEZ LES MYOPATHIQUES

Thomas, Milhorat, Kostakow et Glanch ont insisté

sur ces troubles particuliers du métabolisme de la créatine.

a) L'homme sain et normal se comporte tout autrement vis à vis de la créatine que le myopathique. Tandis que le premier n'élimine presque rien de la créatine exogène, chez le myopathique en dehors de toute cause physiologique (âge, règles, etc...) on trouve de façon permanente de la créatine dans l'urine.

b) la « tolérance à la créatine » n'existe plus chez le myopathique, ou, en tous les cas elle est très basse et toute absorption de créatine provoque aussitôt une augmentation de la créatinurie.

L'épreuve de la créatine (comme mesure de l'utilisation de la créatine) par ingestion de quantités notables de créatine donne une élimination appréciable (100 %) de ce corps.

Suivant l'alimentation, la créatinurie varie donc beaucoup d'un jour à l'autre.

c) Par contre, l'élimination de la créatinine est inférieure au taux moyen normal et ses variations journalières sont également accentuées, contrairement à ce que l'on constate chez un sujet normal.

« Tout se passe comme si le muscle avait perdu
« la plus grande partie de sa capacité d'utilisation
« de la créatine, et la laissait passer en nature dans
« les urines (M. Faure Beaulieu et R. Wahl).

Par contre, la créatinine urinaire, substance de déchet du métabolisme normal, diminue.

Mais le trouble est en réalité plus complexe : il ne porte pas seulement sur l'utilisation de la créatine, mais sur la synthèse de celle-ci aux dépens du glycocolle.

Il est possible que la faible quantité de glycocolle apportée par l'alimentation normale devienne insuffisante chez le myopathique, dont les besoins en créatine sont plus grands, parce que sa capacité d'utilisation est diminuée.

On peut supposer, au contraire, que c'est le processus même de synthèse de la créatine qui est perturbé, d'où des besoins très grands en glycocolle.

Quoiqu'il en soit l'ingestion du glycocolle augmente la créatinurie du myopathique, alors qu'elle ne modifiera pas la créatinurie physiologique de l'enfant, ou celle qu'on peut observer dans certains cas pathologiques (amyotrophies secondaires par exemple).

Cette épreuve a même été proposée par Milhorat comme un véritable test dans certains diagnostics difficiles d'amyotrophies.

LE TRAITEMENT DES MYOPATHIES PAR LE GLYCOCOLLE

C'est en partant de ces données que Thomas et Milhorat, Kostakow et Slanck ont essayé de traiter

un certain nombre de cas de myopathies par le gly-cocolle.

Le premier travail publié fut celui de Milhorat :

Il étudie 6 cas de myopathies nettes au point de vue clinique et 3 cas de myopathies secondaires (par sclérose latérale amyotrophique, rhumatisme articulaire chronique et idiotie) pris comme contrôle.

Sous l'influence de la cure (15 grammes par jour) les cas du premier groupe ont seuls bénéficié du traitement.

Dans les 6 premiers cas, cessation de lacréaturie. Les malades traités par le glycocolle ont remarqué comme principaux signes : des picotements, des tiraillements, des secousses dans les muscles qui ne fonctionnaient pas ; puis une certaine disparition de la fatigue et enfin les malades ont pu faire divers mouvements.

Ces résultats encourageants furent confirmés par Brandt et Harris en 1932 qui ont souligné eux aussi l'influence heureuse de l'administration per os du glycocolle. Toujours en 1932 un autre auteur, L. Remen, signale deux cas de myopathies qu'il a traités à l'aide du glycocolle en suivant la technique de Thomas, il a également remarqué sur ses malades une diminution de la créaturie progressive, le taux de la créatinine éliminée se rapproche de la normale en même temps que les phénomènes morbides clinique-

ment, s'atténuent : la faiblesse disparaît, le système musculaire reprend son fonctionnement, la ptose palpébrale observée s'atténue ; amélioration subjective également.

Kostakow et Slanck de Bonn confirment par leurs travaux ces premiers essais heureux. Ces auteurs ont étudié 11 cas dont 7 avaient tous les signes cliniques des myopathies les 4 autres cas étant des malades atteints de diverses atrophies musculaires en rapport avec : une syringomyelie, une myotonie atrophique et un rhumatisme articulaire chronique.

Les malades ont reçu la dose de quinze grammes de glycocolle en trois portions par jour (10 grammes seulement pour les enfants en 2 fois), 2 ou 3 jours après le début du traitement les malades ont eu une créatinurie progressive qui a évolué selon les 3 phases bien étudiées par Kostakow et Slanck. Dans la première phase « d'augmentation », les malades ont éliminé 100 à 200 % des valeurs initiales de créatine ; cette phase dure 14 jours, parfois même plus de trois semaines. A la fin de cette période qu'ils ont appelé acmé on remarque la troisième période (chute). ou la créatinurie glycocollique est finie, l'élimination de la créatine touchant des valeurs initiales.

Au point de vue clinique, les malades rapportent eux même les sensations ressenties par ceux de Thomas ; en plus, on voit des secousses fasciculaires et

des mouvements dans les muscles qui sont régénérés ; il y a en plus une diminution de la sensation de fatigue et beaucoup de malades retrouvent leur capacité de travail. Les muscles atrophiés renforcent visiblement, l'effet dynamométrique augmente, et l'importance de la pseudo hypertrophie diminue ainsi que le montrent des tableaux comparatifs publiés par ces auteurs. Les malades marchent, font des travaux plus ou moins durs, des courses, etc...

Kostakow et Slanck concluent en insistant sur l'importance de l'institution précoce du traitement avec le glycocolle ; car ce sont plutôt les cas où il y a encore des fibres intactes qui réagissent le mieux au traitement avec le glycocolle. Ceci explique pourquoi ces auteurs relatent les meilleurs résultats dans les cas qui concernent les enfants.

Dans certains cas (comme dans un cas de dystrophie myotonique relaté par les mêmes auteurs) on peut avoir recours à une thérapie associée : glycocolle extrait testiculaire ou enfin à l'association glycocolle, extrait hépatique, comme dans un cas récemment relaté par C. Benda et G. Brandt, cas concernant un enfant de 13 ans atteint d'une amyotrophie spinale, progressive, héréditaire (type Werding-Hoffmann).

Ces associations renforcent les effets thérapeutiques, peut-être à cause de l'intervention de facteurs humo-

raux divers dans le mécanisme de ces affections, mais ce n'est qu'une hypothèse ; peut être des faits nouveaux viendront-ils bientôt corroborer cette opinion (Schachter).

M. Ravina, récemment, dans un article de la presse médicale donne l'auto-observation d'un médecin allemand, qui après un traitement par l'adrénaline pilocarpine, en vint à l'essai du glycocolle ; voici cette observation et les résultats qu'a obtenu le patient :

M. H..., médecin âgé actuellement de 52 ans, éprouve les premiers symptômes d'une dystrophie musculaire progressive en 1905. L'évolution d'abord très discrète ne permit de poser le diagnostic qu'en 1911 alors qu'il y avait atrophie des muscles de l'épaule, des extenseurs et des adducteurs de la cuisse. En 1915, après une longue période de travail intensif, le malade fut pris d'une asthénie extrême, avec extension importante de l'atrophie. Depuis ce temps, les troubles sont allés en progressant lentement.

En 1930, M. H..., commença le traitement par l'adrélinopilocarpine. Il le prolongea jusqu'au moment où il eut connaissance des travaux de Von Thomas. Avec des périodes de rémission, au moment de commencer le traitement par le glycocolle, son état est le suivant :

aggravation progressive avec douleurs généralisées,

fatigue extrême, somnolence, palpitations, œdème des membres inférieurs, chute de la tension artérielle.

Il commence le traitement par le glycocolle le 15 avril 1932 en prenant quotidiennement 15 grammes de ce produit. Dès le 4^e jour, la fatigue et la somnolence avaient diminué. La motilité devint plus facile et s'améliora encore quand la dose quotidienne fut portée à 20 grammes. Le malade put se tenir debout et marcher, et au bout de quelques jours réduisit sans inconvénient la dose à 10 grammes. La cure prit fin le 18 mai 1932, après absorption de 60 grammes de glycocolle. Les résultats se maintinrent excellents jusqu'au 15 juin, puis l'état général et local commença à s'aggraver de nouveau. Une nouvelle cure fut alors tentée du 4 juillet au 20 septembre, cure pendant laquelle le malade absorba 800 grammes de glycocolle à la dose quotidienne d'environ 10 grammes. De nouveau, il y eut une amélioration nette qui se prolongea 4 semaines après la cessation du traitement. Puis les troubles reprirent, d'où la nécessité d'une nouvelle cure allant du 20 octobre à fin décembre 1932 avec des doses analogues. Cette fois, le malade fut amélioré jusqu'à la fin de mars, puis se produisit une aggravation rapide avec faiblesse musculaire, anéantissement complet, tendance au sommeil, atteinte de nouveaux groupes musculaires, ceux du pharynx et de la lèvre supérieure. Pendant cette période, le

malade ne put se procurer de glyocolle et il essaya successivement diverses médications toniques, parmi lesquelles seules les injections d'hormone des glandes génitales lui donnèrent une amélioration générale passagère. L'extrait hypophysaire essayé se montra sans action.

Au 27 mai 1933, la thérapeutique par le glyocolle put être reprise à la dose quotidienne de 20 grammes. En cinq jours, la somnolence avait disparu, et les mouvements étaient plus faciles. On vit réapparaître la motilité dans les muscles longtemps immobilisés.

M. H..., put faire quotidiennement plusieurs heures de travail professionnel ainsi qu'une marche de 3 à 4 kilomètres. Il suffisait que le taux du glyocolle fut descendu au-dessous de 15 grammes pour que se manifestât une diminution nette des forces. Les jours où le malade avait un effort plus important à faire, il absorbait jusqu'à 25 grammes du médicament. Il paraît d'ailleurs inutile de dépasser cette dose, des quantités supérieures n'amènent pas d'amélioration plus sensible.

M. H..., n'a observé aucune des actions secondaires attribuées au glyocolle par la plupart des auteurs. Il n'a noté ni fourmillements, ni secousses dans les muscles malades. Par contre, certains muscles qui paraissaient complètement disparus, sont maintenant le siège d'une contraction musculaire nette.

Les conclusions de M. H... sont les suivantes :

L'action favorable du glyocolle semble indispensable et a l'avantage de persister un certain temps, quinze jours au moins, après l'arrêt de la médication. L'idéal serait donc de ne pas suspendre le traitement pendant plus de deux semaines.

L'amélioration du muscle par le glyocolle a été précisée par les travaux de J.G. Reinhold et de ses collaborateurs. Ceux-ci au cours de recherches destinées à établir pourquoi les myopathies ne répondent pas d'une manière constamment favorable à la thérapeutique par le glyocolle, ont eu l'idée de pratiquer, avant et après traitement, des biopsies musculaires portant sur le vaste externe. Ils ont fait ainsi de nombreux examens histologiques et chimiques des muscles.

Tous les malades étudiés avaient de la créatinurie qui augmenta avec le traitement, sauf dans deux cas. L'inversion progressive du taux de la créatine par rapport à la créatinine, signalée par Milhorat et Kostakow, n'a pas été observée par Reinhold. La plupart des malades traités furent améliorés à la fois dans leur fonction musculaire et dans leur activité mentale et physique.

Reinhold a pratiqué 21 biopsies musculaires. Le remplacement du tissu normal par de la graisse et du tissu fibreux aréolaire, l'atrophie et l'inégalité des

fibres musculaires, leur dispersion, leur vacuolisation, la prolifération des noyaux du sarcolemme, la végétation du sarcoplasma, tous signes classiques de la myopathie, furent retrouvés constamment avant le traitement.

Après celui-ci, 6 des 8 malades soumis à l'examen histologique avaient une amélioration de leur état musculaire. Chez un septième on ne constata aucun changement appréciable. Dans un dernier cas, les signes pathologiques avaient continué à s'aggraver.

Le plus grand nombre des biopsies montraient après traitement par le glycocole une égalité beaucoup plus grande dans le calibre des fibres musculaires ; les réactions colorantes étaient meilleures et le nombre des noyaux avaient déchu. Les striations et les fibrilles longitudinales se voyaient plus nettement, et la graisse avait beaucoup diminué.

La myohémoglobine était plus abondante.

Reinhold et ses collaborateurs font remarquer que, lorsque les biopsies ne montrent pas d'amélioration nette, les progrès cliniques sont également peu considérables.

La biopsie serait un guide beaucoup plus sûr que la mesure de la force musculaire ou de l'excrétion de la créatine. Lorsqu'elle montre une amélioration histologique ou chimique nette, c'est une raison de continuer et de renforcer la médication par le glycocole.

Signalons enfin que, pour Reinhold, un traitement riche en protéines, une alimentation contenant des œufs et de la gélatine, est capable de renforcer l'action du glycocolle.

Nous avons eu l'occasion d'étudier ce traitement sur deux malades soignés dans le service de notre maître, M. le Docteur Faure-Beaulieu, médecin de l'hôpital Saint-Antoine. Les résultats d'un de ces traitements ont fait l'objet d'un article de MM. Faure Beaulieu et Wahl dans le « *Paris Médical*, (n° du 2 décembre 1933).

Br..., vingt-sept ans, monteur, entré à l'Hôpital Saint-Antoine le 27 mai 1933. Né à terme d'un accouchement normal, il n'a marché qu'à l'âge de deux ans et demi ; mais aucun trouble moteur ne fut remarqué par l'entourage avant l'âge de 10 ans.

A ce moment, l'attention fut attirée par des chutes fréquentes, un manque de force tant des membres supérieurs que des membres inférieurs.

Le malade lui-même pense avoir toujours eu les bras et les cuisses très peu développés.

Depuis l'âge de seize ans, les troubles fonctionnels se sont notablement accentués, ceux de la marche en particulier. Les chutes sont devenues très fréquentes. Cependant, le malade n'a pas l'impression que l'amyotrophie ait progressé ces dernières années.

Il n'a jamais eu de maladie importante. Il se sou-

vient de troubles intestinaux entre quatre et quatorze ans, et au début de son séjour à l'hôpital il eut une angine de Vincent suivie d'otite moyenne suppurée.

Les antécédents familiaux sont mal connus. C'est un enfant illégitime, qui n'a pas connu son père.

Examen du malade : Sujet de petite taille, d'aspect chétif. Taille : 1 m. 57, Poids : 43 k. 300. Développement génital normal. Pas d'infantilisme. L'amyotrophie intéresse les ceintures scapulaire et pelvienne et les segments proximaux des membres. Elle est symétrique.

Aux membres supérieurs, atrophie des deltoïdes, des pectoraux, des muscles sus et sous-épineux. Le grand dentelé et le grand dorsal paraissent respectés.

L'atrophie des épaules est frappante, et les bras sont à peine plus gros que les avant bras.

Au niveau du bras, l'atteinte prédomine sur les muscles antérieurs (biceps).

Le périmètre des bras est mesuré en deux endroits. A 8 centimètres au-dessous de l'acromion, à droite 22 cm.5 ; à gauche, 23 centimètres ; à 20 cm. au-dessous de l'acromion : à droite, 18 centimètres, à gauche 20 centimètres.

Le périmètre des avant bras est mesuré à 10 centimètres au-dessus de la styloïde cubitale : droit, 17 centimètres, gauche 17 centimètres.

Les avant bras ne paraissent pas atrophiés.

Les mains sont presque d'aspect normal. Cependant l'éminence hypothémar de la main gauche est un peu grêle.

Aux membres inférieurs : atrophie peu prononcée des muscles fessiers, atrophie très marquée des cuisses, frappant surtout les muscles antérieurs (quadriceps), jambes d'aspect normal.

Mensuration des cuisses, à 20 centimètres au-dessous de l'épine iliaque antéro-supérieure : à droite 32 cm. 5, à gauche 33, cm.5.

Mensuration des jambes à 10 centimètres au-dessous de la tubérosité antérieure du tibia : à droite 27 cm. 5 ; à gauche 26 cm. 5.

Les muscles du cou et de la face sont respectés.

Les muscles abdominaux également.

Le thorax a sa partie inférieure évasée. Le sternum est saillant en haut, enfoncé en bas.

L'aspect « taille [de guêpe » est typique, il y a atrophie des masses sacrolombaires. La sangle abdominale paraît respectée.

Dans la station debout, se dessine une ensellure prononcée.

Impotence fonctionnelle : tous les mouvements élémentaires sont possibles, mais certains mouvements d'ensemble s'effectuent de façon anormale.

Le malade, dans le décubitus dorsal, ne peut s'as-

seoir dans son lit, qu'à l'aide de l'artifice suivant : il se courbe sur un côté et s'appuie sur les mains.

Debout, il ne peut se baisser ou se relever qu'en prenant un point d'appui sur un genou avec une de ses mains.

Dans la marche, il lève le pied assez haut, puis la pointe du pied touche le sol avant le talon. Le membre se place en rotation externe.

Le thorax est rejeté en arrière. L'ensellure lombaire s'accentue, les jambes sont écartées, le corps se dandine de droite et de gauche (démarche de canard).

Les chutes sont fréquentes.

La course est impossible.

La montée des escaliers est difficile : si les marches sont hautes, il est obligé d'appuyer ses mains sur ses genoux

Force segmentaire : Presque tous les mouvements sont possibles, mais beaucoup se font sans force.

Membres supérieurs : l'élévation du bras se fait avec une certaine force, surtout à gauche. Le rapprochement du tronc se fait sans force. On ne voit aucune contraction du grand pectoral.

La flexion de l'avant bras se fait sans aucune force. On ne voit pas la corde du long supinateur.

L'extension de l'avant bras a conservé une force assez bonne.

La force des mouvements du poignet est assez bonne

Le dynamomètre donne des chiffres faibles : 12 à la main droite, 15 à la main gauche ; il n'y a aucune fatigabilité et les chiffres restent les mêmes au cours d'épreuves successives.

Membres inférieurs : La force des fléchisseurs et extenseurs de la cuisse est assez bonne.

L'extension du genou se fait encore avec une certaine force.

La force des muscles postérieurs de la cuisse est presque nulle.

Les muscles moteurs du pied ont conservé une force appréciable.

L'extension du gros orteil droit est impossible.

Le reste de l'examen neurologique est négatif.

Sensibilité : Pas de douleurs ni de sensations subjectives quelconques.

Sensibilité objective superficielle et profonde normale à tous les modes.

Réflexes tendineux. Ils existent tous.

Les réflexes radiaux, olécraniens, paraissent normaux.

Les réflexes rotuliens sont faibles, on voit une contraction des quadriceps, mais pas de mouvement de la jambe.

Réflexes cutanés, abdominaux, crémastériens, cutanés plantaires : normaux.

Réflexes pupillaires de même.

Pas de troubles trophiques.

Troubles vaso-moteurs légers.

L'examen électrique, pratiqué le 19 juillet par le Docteur Mathieu montre une diminution de l'amplitude, parallèle à l'atrophie des muscles atteints.

Il semble exister cependant quelques fibres myotoniques au niveau du biceps et du trapèze. On trouve nettement de la myotonie au niveau des muscles qui s'insèrent à l'angle de l'omoplate (sans doute les angulaires).

Les chronaxiers du biceps (point moteurs) sont de 0 σ 80 à gauche, 1 σ 20 à droite.

Traitement : Le malade, qui suit depuis quatre jours un régime sans créatine (suppression de la viande, du poisson, du lait et des œufs), est soumis pendant deux mois (du 5 août au 6 octobre) au traitement par le glycocolle d'une façon presque continue (le traitement fut seulement interrompu quatre jours, du 12 au 16 août).

La dose journalière de glycocolle fut donnée en plusieurs fois, au cours de la journée, au début des repas, dissoute dans un peu d'eau (ou mélangée aux aliments).

Il se présente sous forme d'une poudre blanche, à saveur légèrement sucrée, et qui fut volontiers acceptée par le malade.

Les deux premiers jours, la dose quotidienne fut de 10 grammes (5 grammes à midi et le soir) ; les trois jours suivants, de 15 grammes en trois fois (5 grammes à chaque repas) et le reste du temps de 20 grammes donnés en trois fois jusqu'au 1^{er} septembre, puis en quatre fois à partir de cette date jusqu'à la fin du traitement.

Puis le traitement fut interrompu jusqu'au 1^{er} novembre et le malade laissé au régime normal.

Un second essai, plus court, fut fait plus tard (du 1^{er} au 13 novembre), toujours à la dose quotidienne de 20 grammes de glyocolle prise en quatre fois.

Pendant la première période de traitement le malade fut soumis à un régime alimentaire sans créatine et sans albumine animale.

Pendant la deuxième, il fut maintenu au régime normal. Ajoutons que Kostakow et Slanck ont essayé, en vertu de considérations théoriques sur lesquelles nous ne pouvons nous étendre, de renforcer l'action du glyocolle en y adjoignant du phosphate de soude.

Nous n'avons pas utilisé cette méthode.

ACTION DU TRAITEMENT SUR LE MÉTABOLISME DE LA CRÉATINE

Thomas et Milhorat, Kostakow et Slanck ont constaté par des dosages quotidiens de la créatine et de la créatinine urinaires, les faits suivants :

Très précocément, du deuxième au cinquième jour du traitement, la créatine urinaire augmente. Cette ascension est assez rapide et chaque jour appréciable. Elle dure de une à trois semaines et le taux maximum de la créatine arrive à dépasser le taux initial de plusieurs décigrammes, atteignant 100 et même 200 pour 100 de ce taux.

Puis ce taux baisse progressivement malgré la continuation du traitement, et revient au chiffre initial entre la fin de la quatrième et la septième semaine.

L'excrétion de la créatinine peut augmenter également, mais de façon moins constante et plus tardive.

On pourrait donc croire à l'action seulement passagère du traitement.

En réalité, si le taux final de la créatinine approche du taux initial, le retour à l'état antérieur ne serait qu'apparent.

La démonstration en serait donnée par l'épreuve de la tolérance à la créatine. Alors qu'avant le traitement, la créatine absorbée était éliminée intégralement, on en retrouverait après le traitement seulement 65 à 37 pour cent dans l'urine.

Cette épreuve n'a pas été faite chez le malade de M. Faure. Beaulieu ; chez lui, quelques dosages de créatine et de créatinine urinaires ont été pratiqués, qui dans l'ensemble s'accordent avec les résultats, donnés par les auteurs allemands.

En voici les résultats :

1^o Le 29 juillet. après cinq jours de régime sans créatine et avant tout traitement :

Créatinine par vingt quatre heures : 0 gr. 86 (0gr 020 par kilogramme).

Créatine par vingt quatre heures : 0 gr. 36.

2^o Le 5 octobre, vingt jours après la cessation du traitement et après vingt jours de régime normal (avec viande) :

Créatinine par vingt quatre heures : 0 gr. 94 (0,021 par kilogramme).

Créatine par vingt quatre heures : 0 gr. 16.

3^o Le 12 novembre au douzième jour de la deuxième série de traitement avec régime normal.

Créatinine par vingt quatre heures : 0 gr. 75.

Créatine par vingt-quatre heures : 0 gr. 83.

MM. Faure-Beaulieu et R. Wahl constatent chez leur malade, l'existence d'une quantité importante de créatine dans l'urine même après quatre jours de régime sans créatine, alors que chez un sujet normal à peu près du même âge (24 ans), et de même développement musculaire et soumis au même régime ils ont trouvé :

Créatinine par vingt quatre heures : 1 gr. 08.

Créatine par vingt quatre heures : 0

Les auteurs remarquent que le taux de la créatinine urinaire de leur malade était légèrement inférieur

au taux normal, tant en valeur absolue que par rapport à son poids. Mais la différence n'est pas assez forte pour permettre une conclusion.

Le dosage fait au cours du deuxième traitement a permis de constater, comme les auteurs précités, une augmentation importante de la créatinurie.

La chute très importante de la créatinine, que nous avons constatée persistant trois semaines après le premier traitement, nous paraît elle aussi, confirmer l'action du glycolle sur le métabolisme de cette substance.

Et ceci a d'autant plus de valeur que cette chute de la créatinurie fut constatée après plusieurs jours de régime normal, alors que le dosage avant le traitement avait été fait au cours d'un régime sans créatine.

Au point de vue clinique les résultats obtenus chez ce malade furent moins concluants.

Alors que les auteurs rapportent une série de signes d'amélioration : subjectivement, le malade accuserait, peu de jours après le début du traitement des fourmillements, des douleurs ;

objectivement, on constaterait : des contractions fibrillaires, une amélioration fonctionnelle très sensible permettant même au malade d'accomplir des actes dont il était incapable (monter un escalier, aller en bicyclette, reprendre son métier) ; une diminution de l'atrophie musculaire (augmentation de plusieurs centimètres à la mensuration) ;

les résultats de MM. Faure-Beaulieu et Wahl furent moins brillants. Toutefois, le malade s'est réellement plaint de sensations subjectives nouvelles : dès le troisième jour (c'est-à-dire le 5 août) du traitement, il dit ressentir des douleurs dans les masses musculaires de la racine des cuisses. La pression à ce niveau sembla déceler une certaine sensibilité.

Les jours suivants, il accusa encore des douleurs à la racine des cuisses, survenant le soir, des fourmillements dans les deux jambes et les pieds.

Par moment nous avons vu se former une sorte de contraction dans la masse des quadriceps.

Jamais nous n'avons vu de contractions fibrillaires.

Le malade affirme mieux marcher et plus longtemps, sans se fatiguer, mais, tomber et mieux monter les escaliers.

Mais objectivement il est impossible de constater une réelle amélioration fonctionnelle dans l'exécution des différents actes.

Le 17 octobre, de nouvelles mensurations ont été faites après un mois de traitement et en prenant les mêmes repères, ont donné les chiffres suivants :

	Droit	Gauche
Bras (partie supérieure)	22 cm	23,5 cm
Bras (partie inférieure)	18 cm	20 cm
Avant bras	17,5 cm	17,5 cm
Cuisse	33 cm	33 cm
Jambe	30 cm	28 cm

Presque tous ces chiffres sont les mêmes qu'avant le traitement.

Seule la circonférence de la jambe aurait gagné 2 cm.5 à gauche et 1 cm.5 à droite.

Les épreuves dynamométriques et l'examen électrique donnent les mêmes résultats qu'avant le traitement.

Quelques mois plus tard, vint consulter dans le service de M. Faure-Beaulieu un second malade que nous avons suivi jusqu'à ces temps derniers.

M. P..., 34 ans, quincailler, consulte à l'hôpital Saint-Antoine en septembre 1933. Après divers examens il rentre le 4 janvier 1934 dans le service. Né à terme d'un accouchement qui, à ses dires aurait été difficile, sans qu'il puisse préciser davantage, il a marché normalement vers un an. Jusqu'à l'âge de 32 ans il ne se serait aperçu de rien ; ce n'est qu'au cours de l'hiver 1932-1933 qu'il a constaté une gêne fonctionnelle au niveau des deux mains. En déchargeant un poêle d'un camion, il l'a laissé tomber, ses mains ne pouvant plus tenir cette charge. Il faut noter par ailleurs qu'il n'a pris ce métier de quincailler que depuis trois ans, son métier antérieur d'électricien, le fatiguant de trop.

Cette gêne des mains qui a débuté durant l'hiver persiste l'été mais s'accroît toujours avec la baisse de température.

Environ un mois après ce premier accident (période durant laquelle suivant son expression il aurait gardé les doigts « gourds ») il fut obligé de cesser son travail (découpage d'une plaque de tôle), ses mains se refusant à fonctionner.

Le malade ne s'est pas inquiété outre mesure de ces troubles, les mettant sur le compte du froid. Mais avec l'été, la gêne fonctionnelle a persisté et l'hiver suivant a augmenté, ce qui poussa le malade à venir consulter :

Dans ses antécédents il eut une bronchite qui est chronique depuis 1919 et une orchite blennorrhagique en 1919.

Ses parents sont tous deux morts : la mère d'une congestion pulmonaire, le père d'une cirrhose.

Il a un frère et une sœur tous deux bien portants.

Examen du malade : Sujet de taille moyenne, d'aspect florissant. Taille 1 m. 62. Poids : 70 kgs. Développement génital normal. L'amyotrophie intéresse les muscles des mains et de la face. Les bras, les avant-bras, ainsi que les membres inférieurs et le tronc paraissent normaux. Quelques mensurations le confirment :

Le périmètre des 2 bras donne, à 20 cm. au-dessous de l'acromion :

à gauche 34 cm, et à droite 34 cm.5.

Aux avant-bras, à 10 centimètres au-dessus de la styloïde-cubitale :

à gauche 26 cm, et à droite 26 cm.

Les mains, par contre, présentent une atrophie assez considérable des éminences thénar et hypo-thénar. Le malade éprouve une grande difficulté à fermer la main, le fléchissement des doigts se fait mal surtout au niveau du pouce, de l'index et du médus à gauche ; à droite, la difficulté de la flexion des 1^{er}, 2^e et 3^e doigts, la flexion du pouce est impossible ; son opposition aux autres doigts se fait mal.

L'extension des doigts se fait normalement.

Nous avons trouvé chez notre malade, la main « d'accapareur » ; en serrant la main tendue, il ne peut la décontracter au commandement, le temps mis à la décontraction est de 17 secondes.

Les mouvements d'adduction et d'opposition commencent à céder au bout de 15".

Nous avons constaté une réaction myotonique ;

Au niveau des éminences thénar : durée de 15".

Au niveau des extenseurs communs des doigts, durée de 6"

De plus, le malade présente une sudation abondante au niveau des paumes des mains.

Aux membres inférieurs, nous ne remarquons

aucune atrophie : ni des muscles fessiers, ni des cuisses, ni des jambes.

Mensuration des cuisses, à 20 centimètres au-dessous de l'épine iliaque antéro-supérieure : à droite ; 49, à gauche : 48.

Mensuration des jambes, à 10 centimètres au-dessous de la tubérosité antérieure du tibia : à droite, 40, à gauche, 41.

Les muscles du cou sont respectés.

Par contre à la face, le malade a le faciès quelque peu figé des myopathiques, au front lisse, se plissant mal et ne présentant aucune trace de ride.

Les masses des temporaux sont fondues. Leur contraction se fait mal. Le malade ne peut siffler facilement.

On ne trouve pas de signe de Chwostek.

Le malade se plaint d'une sudation abondante au niveau de la face.

Les temps de réaction myotonique nous donnent :

Au niveau de la lèvre inférieure : 8"

de la langue : 10 "

Les muscles abdominaux sont respectés.

Le thorax également

Impotence fonctionnelle : La préhension des objets se fait mal : lorsque le malade les a saisis il ne peut les lâcher à son gré : grande maladresse des mains, d'où blessures, accidents.

La force des mouvements : au niveau des bras et des avant-bras, ne présente aucune anomalie ; au poignet elle est quelque peu diminuée.

Le dynamomètre donne :

à la main droite : 5

à la main gauche : 7.

Ces chiffres restent les mêmes au cours des épreuves en série.

Le reste de l'examen neurologique nous donne :

Sensibilité : bien conservée sous toutes ses formes : tact, piqure, chaleur, au diapason, partout et en particulier au niveau de la face et des mains.

Les réflexes tendineux existent tous :

Les olécraniens et les radiaux sont normaux.

Les rotuliens sont normaux.

Les achiliens sont à droite : normal, à gauche : faible.

Les réflexes cutanés (abdominaux et crémastériens) sont normaux.

Le réflexe cutané plantaire est en extension.

Les réflexes pupillaires normaux.

Quelques petits troubles vaso-moteurs.

L'examen électrique pratiqué en octobre 1933 par le Docteur Bourguignon donne :

Muscles et nerfs : Rhéobase, chronaxie. Réactions qualitatives. Chronaxies normales.

1° Côté droit

Fléchisseur commun superficiel. Faisceau du 5^e doigt.

Point moteur : Contraction vive suivie de	} 0 σ 16 à 0 σ 34
<i>myotonie</i> seulement aux	
courants forts.	
Excitation longitudinale : 1 mA, 6, 72 σ	
<i>myotonie</i> au seuil.	
Nerf médian : Contraction normale.	

(1) Extenseur commun. Faisceau du 3^e doigt. Point moteur supérieur.

Point moteur : 1 mA, 0 σ 56

Contraction normale.

Excitation longitudinale : 2 mA, 52 σ	} 0 σ 40 à 0 σ 70
<i>myotonie</i> moindre que dans	
le fléchisseur.	

Extenseur commun. Faisceau du 2^e doigt. Point moteur inférieur.

Point moteur : 0 mA, 8, 0 σ 28	} 0 σ 16 à 0 σ 34
Contraction normale.	

2^e Côté gauche

Fléchisseur commun superficiel. Faisceau du 4^e doigt.

Point moteur : 1 mA, 1, 76 σ. <i>Myotomie.</i>	}	0 σ 16 à 0 σ 34
Extenseur commun : Faisceau du 3 ^e doigt.		
Point moteur inférieur.		
Point moteur : 0 mA, 8, 0 σ 32. Contr. vive,		

Extenseur commun : Faisceau du 3^e doigt. Point moteur supérieur.

Point moteur : 0 mA, 6, 1 σ. Contraction vive.	}	0 σ 40 à 0 σ 70
Excitation longitudinale : 1 mA, 1, 44 σ		
<i>Myotomie.</i>		

En dehors des muscles précédents, dont la chronaxie a été mesurée on a constaté de la myotonie dans tous les muscles examinés suivants, qui sont :

Biceps, long supinateur, triceps brachial, tous les fléchisseurs des doigts et de la main, les muscles de l'éminence thénar et de l'éminence hypothénar des deux côtés.

La myotonie est très marquée dans tous les muscles sauf dans le biceps où elle est légère.

Par contre on n'en a pas trouvé dans les muscles suivants :

Trapèze, deltoïde.

En résumé la myotonie va nettement en augmentant de la racine à l'extrémité du membre.

Sur tous les muscles myotoniques, les courants progressifs (condensateurs et dérivation) font apparaître la myotonie plus nettement par la suppression de la contraction vive initiale.

L'examen physico-chimique du sang pratiqué le 7 septembre par le Docteur Guillaumin donne un résultat sensiblement normal si ce n'est la teneur en calcium total, qui est de 0,115 au lieu de 0,035 à 0,105 normalement.

Un examen interférométrique du sang pratiqué également à cette époque par le docteur Guillaumin, a donné comme résultats : une petite hyperactivité hypophysaire : 5,6 au lieu de 6,9, et une légère déficience parathyroïdienne : 8,6 au lieu de 7,5 normalement.

Un examen ophtalmologique pratiqué à la clinique ophtalmologique de l'Hôtel Dieu a donné les résultats suivants :

segment antérieur	}	normaux
Pupilles		
Vitré		
Fond.		
Acuité 10/10		
Cristallins (à la lampe à fente).		

Oeil droit : cristallins clairs. Quelques rares opacités, en tache de bougie très rares comme dans un cristallin normal, mais en présence de deux corps de Vogt, rouges, scintillants, dans la corticale postérieure, ce qui rend leur découverte malaisée.

Sutures peu visibles.

Oeil gauche : Taches de bougie un peu plus grosses et plus nombreuses, mais en quantité toujours normale.

Pas de corps de Vogt.

Deux opacités en tache de bougie sont mobiles, aminées de mouvements désordonnés. Au total : Examen oculaire négatif, sauf sur ce qui concerne les *2 corps rouges de l'œil droit, tout à fait caractéristiques de la myotonie.*

Traitement : Le malade qui suit depuis quatre jours un régime sans créatine, suppression de la viande du poisson, du lait et des œufs) est soumis pendant 2 mois (10 janvier au 9 mars) au traitement par le glyocolle d'une façon presque continue (arrêt de 5 jours du 20 au 25 janvier).

La dose journalière de glyocolle fut donnée en plusieurs fois, au début de chacun des repas du midi, du matin et du soir, dissoute dans un peu d'eau.

Les dix premiers jours à la dose de 20 grammes pris en trois fois, puis arrêt ; à la reprise : 20 grammes

pris en trois fois pendant dix jours également ; puis les 30 derniers jours à la dose de dix grammes pris en deux fois jusqu'au 9 mars. En tout, prise de 700 grammes.

Pendant la première période du traitement le malade a été soumis à un régime alimentaire sans créatine ni albumine animales.

Pendant la deuxième période : régime normal.

Comme pour le premier malade, il n'a pas été adjoint de phosphate de soude à son traitement.

Quelques dosages de créatine et de créatinine ont été pratiqués, dont voici le résultat.

1° Le 9 janvier après 4 jours de régime sans créatine et avant tout traitement

Créatinine par vingt quatre heures : 1,42.

Créatine par vingt quatre heures : 0,29.

2° Le 20 mars, 11 jours après la cessation du traitement et après un régime normal (avec viande).

Créatinine par vingt quatre heures : 1,83.

Créatine par vingt quatre heures : 0,12.

3° Le 24 avril 1 mois et demie après la cessation du traitement :

Créatinine par vingt quatre heures : 1 gr. 56.

Créatine par vingt quatre heures : 0 gr. 24.

Ainsi que lors du premier essai de MM. Faure-Beaulieu et Wahl nous avons trouvé une quantité appréciable de créatine dans l'urine de notre malade

après un régime de quatre jours, sans créatine ; en même temps, conformément à la première observation, nous avons fait le dosage sur un sujet jeune (36 ans) et normal et soumis au même régime, qui nous avait donné :

Créatinine par vingt quatre heures : 1.

Créatine par vingt quatre heures : 0.

Le deuxième dosage fait sur notre malade a bien confirmé les résultats obtenus par les différents auteurs que nous avons étudié : augmentation assez forte de la créatininurie chute de la créatinurie.

Au point de vue clinique les résultats ont été les suivants :

Subjectivement, le malade aurait ressenti au niveau de ses mains quelques douleurs qu'il ne peut préciser vers la moitié du traitement mais pas de fourmillements, pas de contractions fibrillaires.

Objectivement : l'impotence fonctionnelle est quelque peu diminuée, le malade se sent moins gauche.

Aucune différence dans la mensuration des bras et des avant-bras.

L'éminence thénar gauche est moins atrophiée.

La force au dynamomètre donne les chiffres suivants :

9 à droite.

13 à gauche.

CONCLUSIONS

Les dosages successifs pratiqués chez nos malades, avant et au cours du traitement semblent bien affirmer que le métabolisme des corps créatiniques est perturbé au cours des myopathies, et que le traitement par le glycoColle a une action certaine sur ces troubles et permet de rétablir le cours normal de l'élimination de la créatine.

Au point de vue clinique, sans avoir donné les résultats que nous laissaient espérer les autres auteurs, ce traitement a permis à nos malades une amélioration qu'ils n'avaient obtenue avec aucune autre thérapeutique.

En tous cas ce qui prouve que cette méthode n'a pas été inutile c'est : d'une part, un rétablissement du métabolisme de la créatine et d'autre part, l'amélioration de nos deux malades.

Vu le Doyen,
ROUSSY.

Vu le Président,
LÆPER.

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — « Troubles des échanges nutritifs », *Physiologie, pathologie, thérapeutique*, t. II, p. 1143
- BENDA et BRANDT (G.). — *Med. Welt*, n° 27, 1933.
- BÉNÉDICT et MYERS. — *American journal of Physiology*, 1907, volume XXIII, p. 362.
- BRACONNOT. — *Ann. de chimie et de physique*, t. XIII, p. 114.
- BRANDT, HARRIS et GANDBERG. — *J. Of. Biol. Chem* 887 p. 9, 1930.
- BUCHNER. — *Ann. der chem. u. Phatm.* t. LXXVII, p. 203.
- BURGER (Max) et MACHWITZ (H.). — *Arch. f. expérim. Pathol. u. Pharm.* 1913.
- CHEVREUL. — *Journal de pharmacie*, 1835, t. XXI, p. 234.
- DENIS et KRAMER. — *J. of. biol. chem.* t. XXX, p. 189, 1917.
- D.H. — *Zur therapie der progressiven Musklatrophie (Sebst beobachtungen) Münchener medizinische Wochens chrift*, 24 novembre, 1933, p. 1865.
- DESGRÈS. — *Traité de chimie médicale*, p. 355.
- FAURE-BEAULIEU et WAHL (R.). — *A propos du traitement des myopathies par le glycoColle*, (Paris Médical) n° du 2 décembre 1933.

- FOLIN et DENIS. — *Journal of. biologie chemistry*, 1914 volume 17, p. 50.
- FORSHBACH. — *Archv. f. exp. Path. u. Pharm.* 1908, vol. LVIII, p. 113.
- GIBSON et MARTIN. — *J. of. biol. Chem.* t. XLIX, p. 319, 1921.
- GROCCO. — *Ann. di. ch. e di Farm.* t. IV, p. 211.
- HOFMANN. — *Vir chow's Arch.* 1869 t. XLVIII, p. 358
- JAFFÉ. — *Zeitschr. für Phys. chem.* 1907, vol. XVIII, p. 403.
- JOHNSON. — *Chem. News.* t. LV. p. 305, 1887.
- KOSTAKOW et GLANCK. — *Deuts. Arch. klin, Méd.* Bd. CL.
- KRAUSE et CRAMER. — *Journ. of. physiol.* 1910, vol. XL., p. 41.
- LIEBIG. — *Ann. der Chem. u. Pharm.* t. LXII, p. 278.
- *Ann. de. chimie et de physique*, t. XXIII, p. 129.
- *Annales de chimie et de pharmacie*, 1847, t. LII, p. 257.
- MILHORAT. — *Deutsches Arch. J. Klin (Mee. Bd).* CLXIV Hegt 5, p. 487.
1933.
- MULDER. — *Journal für prakt chem.* t. XVI p. 290 et t. XXXVIII, p. 294.
- MUNCK. — *Berliner klin Wochensch*, 1864, n° 11.
- MYERS. — « *Cheminal changes in the blood* » (*Journ. of. Labor. and clin. Saint-Louis*, 1919-1920 p. 566).
- *Américan journal of physiologie*, 1908.
- NEUBAUER. — *Zeitschr Anal. Chem.* t. II, p. 22.
- PEKELHARING et VAN HOOGEHUYZE. — *Zeititzschl. J. Phys. Chem.*, 1910, vol. LXIV.

RAVINA. — *La thérapeutique moderne des myopathies.* — (Presse médicale), 24 mars 1934, p. 480.

REMEN (L.). — *In Deutsche med. Wochenschr.*, 1932, n° 23.

— *Zur behandlung der myasthenia pseudoparalytica mit glykokoll.*

REULING et SCHOTTIN. — *Handb.d. physiol. ch. von Lehmann*, 1869, p. 93.

SALKOWSKI. — *Zeitsch. f. physiol. ch.* t. IV, p. 133.

— *Zeitch. f. physiol. ch.* t. XII, p. 211.

SCHACHTER. — *Le traitement moderne des myopathies avec le glycocolle* (Gazette des hôpitaux, n° 77, 1933).

SHAFFER. — *American Journal of physiologie*, 1908.

SKUTETZKI. — *Arch. J. Klin Méd.* 1912.

— *Drutsches Arch. J. Klin Méd.*, 1911, vol. CIII, p. 423.

SLAUCH. — *In med. Welt.*, 1933, n° 27.

TAYLOR. — *Biol. chem. Journ.* Liverpool, 1911.

— *British med. Journ.*, 1910, p. 290 et 1343.

— *British med. Journ.*, 1911, p. 362.

THOMAS, MILHORAT et TECHNER. — *In hopp seyler Zeit j. Phys. Chem.*, t. CCV, p. 93, 1932.

VAN HOOGENHUYZE et TEN DOESCHTE. — *Annales de gynécologie et d'obstétrique.*

VAN HOOGENHUYZE et VERPLOEGH. — *Zeitschr. j. physiol. chem.* 1905. Bd. XLVI, p. 415, 1908, Bd. LVII, p. 161.

WAHL (Marcelle). — *Créatinine et créatine*, (Arch. de méd. expriment. 1918, p. 105).

